

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 09-301877

(43)Date of publication of application : 25.11.1997

(51)Int.Cl. A61K 35/74
A61K 35/74

(21)Application number : 08-155928

(71)Applicant : YOUSHINDOU:KK
TOA BOSHOKU KK

(22)Date of filing : 13.05.1996

(72)Inventor : KONUKI MINEO
KITAMURA SEIICHI

(54) AGENT FOR TREATMENT AND PREVENTION OF HEPATITIS

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide an agent for the treatment and prevention of hepatitis by using powder of *Lactobacillus brevis* as a component.

SOLUTION: Powder of *Lactobacillus brevis* prepared by the concentration and freeze-drying of a cultured liquid of *Lactobacillus brevis* is used as a component of the agent. The bacterial cell powder can be produced by dissolving yeast extract, glucose, potassium dihydrogen phosphate, sodium hydrogen phosphate, sodium chloride, sodium hydroxide and defatted soybean extract liquid in water under heating, adding precipitated calcium carbonate, adjusting the pH, sterilizing with high-pressure steam, adding a seed of *Lactobacillus brevis* to the obtained medium, culturing the seed cell, concentrating or centrifugally separating the produced cells and freeze-drying the separated cells. The cells are prepared in the form of a preparation containing about 10⁸ to 10⁹ cells/g and administered by oral administration. An oral agent for the treatment and prevention of hepatitis C and free from side effect can be produced without using expensive interferon.

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-301877

(43) 公開日 平成9年(1997)11月25日

(51) Int.Cl.⁶

A 6 1 K 35/74

識別記号

A C S

庁内整理番号

F I

A 6 1 K 35/74

A C S G

技術表示箇所

A

審査請求 未請求 請求項の数 2 書面 (全 4 頁)

(21) 出願番号 特願平8-155928

(22) 出願日 平成8年(1996)5月13日

特許法第30条第1項適用申請有り 平成7年11月20日
発行の「基礎と臨床第29巻第17号」に発表

(71) 出願人 593162235

株式会社陽進堂

富山県富山市新庄町237

(71) 出願人 000219510

東亜紡織株式会社

大阪府大阪市中央区瓦町3丁目1番4号

(72) 発明者 小賀 峰男

富山市向新庄182番1号

(72) 発明者 北村 誠一

大阪市城東区森の宮2丁目6番760号

(74) 代理人 弁理士 伊藤 武雄

(54) 【発明の名称】 肝炎治療・予防剤

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 ラクトバチルス・プレービス菌粉末を含む肝炎治療・予防剤、就中C型肝炎の治療・予防剤を提供する。

【解決手段】 ラクトバチルス・プレービス菌の培養液を濃縮、凍結乾燥させて得られるラクトバチルス・プレービス菌粉末を含む肝炎治療・予防剤。

【特許請求の範囲】

【請求項1】ラクトバチルス・ブレイビス菌の培養液を濃縮、凍結乾燥させて得られるラクトバチルス・ブレイビス菌粉末を含む肝炎治療・予防剤。

【請求項2】肝炎がC型肝炎である請求項1記載の肝炎治療・予防剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明はラクトバチルス・ブレイビス菌粉末を含む肝炎治療・予防剤、就中C型肝炎の治療・予防剤に関する。

【0002】

【従来の技術】ラクトバチルス・ブレイビス菌は京の漬物「すぐき」中から見いだされた乳酸菌の一種で、その培養液を凍結乾燥させて得られるラクトバチルス・ブレイビス菌粉末は経口投与により人体内でインターフェロン産生を高め免疫機能を助長させる免疫機能助長剤として近年にわかに注目をあつめている。例えば特公平7-55908号には、ラクトバチルス・ブレイビス菌粉末を含む免疫機能助長剤が開示されている。

【0003】同特公平7-55908号では、ラクトバチルス・ブレイビス菌粉末の投与で人体内のインターフェロン α 産生、インターフェロン γ 産生、NK活性、2-5A活性が高められ、免疫機能が助長されることから、感染症や腫瘍の治療や予防に有用であろうと述べられている。

【0004】肝炎、特にC型肝炎の治療には近年インターフェロンが投与されているが、極めて高価であること、副作用が大であること、厳密な入院治療を要することおよび治癒率が高くないこと等種々の問題をかかえており十分な対処ができないのが現状である。

【0005】

【発明が解決しようとする問題点】そこでラクトバチルス・ブレイビス菌粉末が人体内のインターフェロン α 産生、インターフェロン γ 産生、NK活性、2-5A活性を高め、免疫機能を助長せしめる点に着目し、肝炎治療にどの程度の効果を及ぼし得るかを検証し、肝炎治療乃至は予防に対する薬剤としての有効性を明らかにすることが本発明目的である。本発明目的はまた高価なインターフェロンによることなく、副作用のない、C型肝炎の経口治療・予防剤を提供することにある。

【0006】

【問題点を解決するための手段】本発明に従えば上記目的が、ラクトバチルス・ブレイビス菌の培養液を濃縮、凍結乾燥させて得られるラクトバチルス・ブレイビス菌粉末を含む肝炎治療・予防剤により達成される。

【0007】本発明の肝炎治療・予防剤はラクトバチルス・ブレイビス菌粉末を含むことを特徴とするが、このラクトバチルス・ブレイビス菌粉末は例えば下記のごとくにして製造せられる。

【0008】先ず下記組成の培地を用意する。

① 酵母エキス	0.5%
② ブドウ糖	1.5%
③ リン酸二水素カリウム	0.5%
④ リン酸水素ナトリウム	2.0%
⑤ 塩化ナトリウム	0.425%
⑥ 水酸化ナトリウム	0.0375%
⑦ 脱脂大豆抽出液	8.75%
⑧ 沈降炭酸カルシウム	0.1%

(尚、脱脂大豆抽出液は約0.25N塩酸水溶液に脱脂大豆を入れ、ペプシンを加え約37℃で40-48時間ときどきかき混ぜながら放置して消化させる。消化後水酸化ナトリウムを加え中和する。遠心分離の後上澄液をとり脱脂大豆抽出液とする)

①-⑦を水に加えて加温溶解させ、⑧を加え、この液をpH6.8-7.0に調整した後、121℃で15分間高圧蒸気滅菌する。

【0009】次にラクトバチルス・ブレイビス菌(*Lactobacillus brevis* subsp. *coagulans*)の種菌をこの培地に入れ、25-35℃で、100rpmの速度で攪拌しつつ、18-40時間培養する。この液を濃縮あるいは遠心分離の後、凍結乾燥してラクトバチルス・ブレイビス菌を約 $2 \times 10^9 - 5 \times 10^{10}$ 個/g 含む菌粉末を得ることができ。

【0010】得られた菌粉末は適当な菌数、例えば $10^8 - 10^9$ 個/g程度になるよう馬鈴薯澱粉の如き分散助剤で菌数の調整を行った後、賦形剤等を加え散剤、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、液剤等にして経口投与することが好ましい。好ましい態様の錠剤の場合例えば菌数約 5×10^7 個/錠含む錠剤とすることが使用上好都合である。

【0011】本発明者等はこのラクトバチルス・ブレイビス菌粉末を含む製剤を、GOT、GPT値が異常に高く、精密検査の結果C型肝炎と診断された患者に対し1日量として菌数約 3×10^8 個相当量を連続経口投与しGOT、GPT値に対する影響、症状の変化、毒性等を検証し、いずれの患者においてもGOT、GPT値の急速な低下、正常値への回復、症状の改善、毒性無しの好結果を得た。以下、本発明の詳細を実施例により説明する。

【0012】

【実施例1】ラクトバチルス・ブレイビス菌の種菌を前述の培地に入れ、25-35℃で、100rpmの速度で攪拌しつつ、30時間培養した後、約10000rpmで遠心分離の後、凍結乾燥してラクトバチルス・ブレイビス菌粉末を得た。得られた菌粉末は(1)グラム陽性の桿菌で、(2)培地中の炭酸カルシウムに溶解し、(3)培地中のブドウ糖より乳酸を生成し、(4)硝酸塩還元能は陰性、(5)ゼラチン分解性は陰性、(6)

カゼイン分解性は陰性であり、糖分解性からもラクトバチルス・プレービス菌と一致した。

【0013】この菌粉末に乾燥馬鈴薯澱粉を加え、賦形剤として無水乳糖を加えて打錠し1錠250mg（菌数約 5×10^7 個）の錠剤を得た。

患者A 52歳男子

健康診断において血液検査の結果GOT, GPTの値が異常に高く精密検査でC型肝炎と診断されたため、医療

機関でインターフェロン（600万単位-300万単位/本 \times 102本）の投薬をうけたが回復の兆しが見られなかった患者に対し、上記錠剤を1日量として6錠（菌数約 3×10^8 個）を服用させたところ、表1のようにGOT, GPT値が低下した。便通が良くなり、顔色もよく疲れ難くなった。

【表1】

第 1 表

項目	日付	GOT	GPT
定期検診	92年6月	277	576
インターフェロン投与終了	93年2月	48	45
反動	93年3月	318	729
本剤服用（毎日6錠）開始	93年7月	93	168
	3ヶ月 後	44	70
	1年 後	31	39
	2年 後	27	35

【0014】

【実施例2】患者B 42歳女子

健康診断において血液検査の結果GOT, GPTの値が異常に高く肝炎が疑われた患者に対し、上記錠剤を1日量として6錠（菌数約 3×10^8 個）を服用させ

たところ、表2のようにGOT, GPT値が低下した。副作用は全く無く、便通及び寝付もよくなり、疲労感もみられなくなった。

【表2】

第 2 表

項目	日付	GOT	GPT
健康診断/服用開始	94年8月	98	165
	2ヶ月 後	30	40
	5ヶ月 後	35	42
	1年 後	28	30

【0015】

【実施例3】患者C 34歳男子

日本赤十字社での献血でC型肝炎と診断された患者Cに、上記錠剤を1日量として6錠（菌数約 3×10^8 個）を服用させたところ、表3のようにGOT, GPT値が低下した。副作用は全く無く、便通がよくなり、風邪を引かなくなった。

【表3】

第 3 表

項目	日付	GOT	GPT
献血/服用開始	95年1月	90	120
	5ヶ月 後	25	35
	1年 後	30	32

【0016】

【実施例4】患者D 63歳男子

輸血が原因で、C型肝炎と診断された患者Dに、上記錠剤を1日量として6錠（菌数約 3×10^8 個）を

服用させたところ、表4のようにGOT, GPT値が低下した。副作用は全く無く、体調がよくなった。

【表4】

第 4 表

項目	日付	GOT	GPT
健康診断／服用開始	94年12月	200	250
	11ヶ月後	80	100